
KÖZLEMÉNY .

A SZEGEDI M.KIR. FERENC-JÓZSEF TUDOMÁNYEGYETEM GYÓGYSZERÉ-
SZETI INTÉZETE ÉS EGYETEMI GYÓGYSZERTÁRA LABORATORIUMÁBÓL.

Igazgató: Dévid Lajos Dr. e.c.ny.rk.tanár

A

COMPRIMÁTÁK KÉSZÍTÉSE. AZ ACIDUM ACETYLO SALICYLICUM
COMPRIMATA KÉSZÍTÉSE ÉS ELTARTÁSA .

Doktori értekezés .

Készítette :

Vida László .

Szeged. 1940 .



E - 239

A COMPRIMÁTÁKROL ÁLTALÁBAN:

A comprimáták vagy tabletták Dávid professzor ur meghatározása szerint mechanikai eljárással geometriai alakká formált porok, illetve porkeverékek. Nagy elterjedettségüket a porokkal szembeni sok előnyüknek köszönhetik. Kis térfogatuk és előnyös alakjuk által könnyen kezelhetők, raktározhatók. Használatra kész és automatikus adagolásuk a gyárpar számára jelent felmérhetetlen előnyt, míg a ~~g~~ fagyasztó részére a könnyen kezelhetőségnek van döntő jelentősége. További előnyük, hogy a poralaku gyógyszerek kellemetlen íze vagy szaga könnyen elleplezhető különösen akkor, ha a már kész tablettákat bevonjuk.

A pilulák, pasztillák és tabulák régi gyógyszer formák, melyek közül az utóbbiak modern alakja a comprimata, melynek nagy gyakorlati jelentősége van. A comprimátót sokszor összecserélik a pasztillával, pedig a kettő mind alakban és súlyban, mint a készítési módban, de méginkább szerkezetben lényegesen eltér egymástól. A tabletták nevüket a régi tabula, a pasztillák a paszta / tészta / szóból nyerték, míg a comprimata az elkészítés módjára utaló kifejezés. A comprimáták korong alakúak és mindkét oldalukon domborúak. A pasztillák laposak, oválisak és szögletesek is lehetnek. A comprimáták súlya 0,05 gr -tól 1, v. 2 gr-ig terjedhet, míg a pasztilla súlya rendszerint 1/2 és 1 gr. között változik. A comprimátáknál csak az igen kevés hatóanyagot tartalmazóknál / alkaloidtartalom / beszélhetünk vívőanyagról, míg a pasztillánál mindig annyi vívőanyagot alkalmazunk, hogy súlya fél, vagy egy gramm legyen. A comprimáták száraz por anyagból sajtolással készülnek, mint nevük is mutatja, míg a pasztillák sűrű tésztaszerű masszából vannak kivágva célszerű készülékekkel.

A helyesen készített, könnyen széteső tablettáknak a pilulákkal szemben is előnyük van. Ezek az előnyök készítősi módjukból folynak és főleg azzal magyarázhatók meg.

A labdacsokat ugyanis csak úgy tudjuk alakítani, ha az alkatrészek tésztaszerűek, vagyis a bennük levő liophyl anyagokat kolloidokká tettük, melyek könnyen kiszáradnak különösen hosszabb állás után és nehezen hozhatók ismét kolloid állapotba, miáltal nehezen esnek szét, míg a tablettákban levő liophyl nedvesség hatására megduzzad, a tabletta könnyen szétesik.

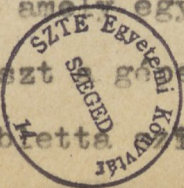
A tabletták készítése és megkedveltetése az első időkben nagy nehézségekkel járt. Sok gondot okozott a megfelelő technikai eszközök hiánya, a meglevők adagolásának megbízhatatlansága. De nem kis fejtörést okozott a tabletta szerkezetének célszerű összeállítása sem. Természetesen akkoriban a készítő anyagismerete sem volt olyan tökéletes, mint ma. A jó tablettázásnak egyik legfontosabb feltétele még ma is, hogy lehetőség szerint tökéletes anyagismeretre tegyünk szert és e mellett pontosan és jól adagoló gépekkel dolgozzunk, tehát ismernünk kell azt is, hogy a rendelkezésünkre álló gép helyes működését milyen tényezők biztosítják illetve ismernünk kell a gép helyes működését zavaró tényezőket. Ez utóbbi ismereteinket valamilyen gépre nézve csak gyakorlati úton szerezhethetjük meg. Mindenesetre általános irányelvek felállíthatók. Szóval ha anyagismeretünk a megfelelő és szükséges magas fokot eléri, akkor elmondhatjuk, hogy ismereteink a tabletták készítésére nemcsak empirikus jellegűek, hanem tudományosan is alátámasztott módszerekkel készítjük a mai kor legelterjedtebb gyógyszerformáját a comprimátát.

A tabletták, mint már előbb is említettem, poralakú száraz anyagból többnyire granulálás után, sajtolással készült gyógyszeralakok, rendszerint belsőleges használatra szolgálnak. Általános alakuk a kerek, mindkét oldalán kiemelkedő vagy lapos tabletta. Ennek az alaknak két előnye van. Egyrészt könnyen csomagolható, másrészt ennek az alaknak a sajtolásához szükséges matricák készítése a legegyszerűbb és leggazdaságosabb. A tabletták nagysága 3-25 mm átmérő között változik. Az ennél nagyobbakat brikettnek nevezzük. Leggyakoribb a 8 - 15 mm közötti nagy-

ság. A jó tablettáknak a Gyógyszerkönyv szerint vízzel rázogatva könnyen és rövid idő alatt szét kell esniök. Ezt a követelményt határozottabb alakban így formulázhatjuk meg: "Valamely tabletta akkor felel meg céljának, ha 1 drb. tabletta 50 ccm 37 C fokú lepárolt vízben, gyakori rázogatás mellett 10 - 15 perc alatt teljesen feloldódik, vagy porszerűen szétesik." / Dr. Dávid Gyógyszerészet. III. kötet /.

A tabletták készítésénél természetesen több szempontot kell figyelembe venni, mert míg hatástani szempontból nagyon fontos a tabletták gyors szétesése és a pontos adagoltság, legalább olyan fontos az is, hogy az elkészített tablettáink egy bizonyos mechanikai tartósságot nyerjenek, hogy az elraktározást és szállítását törés nélkül bírják. Nagyon fontos azonkívül a készítéshez felhasznált anyagok vegyi tisztasága, az előállításához felhasznált szaporító, kötő-, porlasztó-, és simítószereknek a szervezetre ártalmatlan volta és könnyen emészthetősége. Általánosságban azok az anyagok, amelyek önmagukban, vagy más anyagok jelenlétében kémiaiilag átalakulnak vagy szétesnek, mint mellékanyagok a tabletták készítéséhez fel nem használhatók. Az első követelmények, illetve szempontnak eleget tehetünk a szaporító, kötő-, porlasztó-, és simítóanyagok helyes megválasztásával, a jó és szabályszerű granulálással, a másikkal pedig jó segédesszeggel, vagyis jólműködő és rendben tartott tabletta géppel, amelynek kezelésével és teljesítőképességével teljesen tisztában vagyunk. De ezek után tehát elmondhatjuk, hogy a jó tablettáknak a következő követelménynek kell megfelelniök: gyors szétesés, pontos adagoltság, kellő mechanikai szilárdság, ebből kifolyólag tehát ép szélűek és simák legyenek. A megsérült tabletták ugyanis nemcsak unesztetikusak, hanem a rendelt gyógyszert sem tartalmazzák a kívánt mennyiségben.

A comprimátáknak gyors és biztos szétesését a porlasztó anyagnak helyes megválasztása biztosítja, ezenkívül a nem túl nagy nyomással végrehajtott compressio, amely egyrészt a tabletta minőségét is befolyásolhatja, másrészt magát is hamar tönkreteszi. Általában jónak mondjuk a tabletta szilárdságát



akkor, ha két ujj között közepesnél valamivel nagyobb nyomással törik szét, és ezenkívül a tablettának a gépből való kiesésekor egy pengő hangot hallunk.

A tablettakészítés legfontosabb kelléke a tablettázógép. Megkülönböztetünk egyszerű kézigépeket, automatikus töltővel és esetleg transmissióval ellátott gépeket. Az egyszerű kézigépeket a mindennapi recepturában használjuk leginkább. Az egyszerű kézigépeknél természetesen nem kell az anyagot granulálni, hisz már pontosan beállított, illetve kimért anyagokat viszünk a gépbe és így nem számít, hogy kristályos por vagy finom por alakban kerül-e bele az anyag. Ellenben annál fontosabb a granulálás, az előkészítés az automatikus töltővel ellátott gépeknél, mert a legtöbb anyag nem alkalmas az önmagában való tablettázásra, az önműködően adagoló gépekben. A növényi porok közül legfeljebb a fol.digitalis és rheum.purp. durva poralakban, fol.menth.pip. / IV.sz. szitán / senna és cort.chinae középfinom poralakban, de csak gondos szárítás után. A chemicaliák közül legfeljebb az acidum boricum, a brómsók gondos kiszárítás után, a hexamethylen tetramin, kálium sulfoguaiaacolat, nátriumchlorid és natriumthio-sulfat.

A granulálás célja az, hogy az egyébként tapadó finom anyagot, amely könnyű fajsúlyánál fogva nem képes a matricát, a tablettagép üregét egyenletesen megtölteni, sulyosabbá, egyenletesebbé és gördülékenyebbé tegye. A tablettakészítésnél 4 főkövetelményt kell szem előtt tartani; 1./ a megközelítőleg egyenlő nagyságu granuláknak portól lehetőleg mentes volta, 2./ a granulák gördülékenysége és sikamlóssága, 3./ sajtoláskor a megfelelő nyomás alkalmazása és ezzel kapcsolatban a terem bizonyos fokú hőmérséklete, 4./ a granulák vízben való gyors szétesése.

A massa előkészítéséhez különféle anyagokat használunk. A granulálást elősegítő anyagokat 4 csoportra osztjuk. U.m. 1./ szaporító, 2./ kötő, 3./ porlasztó, 4./ simítószerek. A szaporító szerre főleg akkor van szükségünk, amikor a hatószert

csekély volta miatt nem lehet tablettázni. / Pl. alkaloidák /. Mint szaporító szer~~z~~, csak organikus könnyen emészthető anyagok kerülnek számításba. Ilyenek lehetnek : tejcukor, keményítő, cacao-por, cukorpor és 20 % keményítő elegye, továbbá tejcukor nádcukor cacao-por elegye. Mindezeket az anyagokat felhasználás előtt lehetőleg szárítószekrényben mészfőlétt jól ki kell szárítani.

Kötőszert a porrészececskék összetartásának fokozása végett alkalmazunk, különben a sajtolás keresztülvihetetlen volna. A kötőanyag kiválasztása nagy gondot igényel, mert a tabletták oldhatatlanságát, illetve szétesésének lassúságát többnyire helytelenül megválasztott kötőanyag okozza. Kötőanyagként első-sorban nyákos anyagok jöhetnek számításba. Ha elkerülhetetlen a gummiarabicum vagy tragacantha alkalmazása, egész kevés - 1-2 % mennyiségben alkalmazzuk. Leginkább 5 - 10 % gelatint, 1 - 3 % agar-agar, 1 - 2 % pektin - ezt Rapp ajánlotta először - 10 % anylum csiriz, carragheen, ezenkívül pektin és dextrin keverékét, valamint pektin és zsemlyeliszt egyenlő mennyiségű keveréke, mely utóbbiból 10 % veendő a masszához. A Gyógyszerkönyv a fentiekben kívül cukoroldatot is ajánl kötőszereknek.

A porlasztó anyagot a tabletták szétesésének biztosítása végett adjuk a masszához, amelyet leginkább nem oldódó anyagoknál alkalmazunk. Erre a célra többnyire a keményítőt ^{mind}alkalmazzuk, míg a burgonya, mind a buzakeményítő is célszerűen felhasználható. Jó szolgálatot tesz még a rizs és a kukoricakeményítő is. A kereskedelmi keményítők cca 15 % nedvességet tartalmaznak, ezért szitálás után 45 C fokon, vagy pedig mészfőlétt meg kell szárítani. A szárításnak nem szabad magasabb hőfokon történni, mert a hőmérséklet emelkedésével a keményítő vízfelfevő képessége és ezzel kapcsolatban a duzzadó tulajdonsága csökken. Van még számos anyag, amit főleg külföldön használnak nagy előszeretettel duzzasztó, illetve porlasztó anyagnak. Így Amerikában hófehér gelatinport, a németek hydrocellulost, a dánok carragheent és formaldehyd gelatint használnak, melynek különösen jó porlasztó

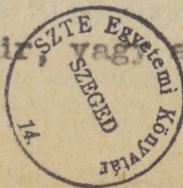
hatást tulajdonítanak. A pectint, mint kötő és porlasztó anyagot is használhatjuk. Sajnos nem minden esetben.

Sok esetben megengedhető, különösen akkor, ha a hatóanyag ezáltal nem szenved változást, hogy a tablettákhoz porlasztókul carbonat, vagy hydrocarbonat sőt alkalmazunk. Ilyen esetben az alkatrészek és gyomorsav együttes hatására keletkezett gáz veti szét a tablettákat. Ilyenek a szénsavas limonádé tabletták, a különféle efferveszens brómtabletták, ahol a széndioxid / citromsav, borkősav, natriumhydrocarbonat / vagy a magnesium peroxydot tartalmazó tabletták, ahol a fejlődő oxygen veti szét a tablettákat.

Zsírozó anyagokat főleg olyan comprimaták készítésére használunk, amelyeknél a kötőanyag a matricákhoz, vagy a bolyegzőkhöz való tapadást meggátlására elégtelennek bizonyul / Pl. chininsók, natr. salicyl /. E célra használható a stearin, paraffin lág., butyr cacao, cetaceum. Fontos tudni, hogy a tapadást gátló anyagok használat a comprimaták szétesését csökkenti és ezért csak feltétlenül indokolt esetben használandók és maximális mennyiségük az összmassza 2 százalékát ne haladja meg. Ezen anyagokat többnyire a kötőszerekkel együtt adjuk a nedvesítendő porhoz, abban az esetben pedig, amikor száraz granulálást kell végeznünk, mert a hatóanyagnak árt a nedvesség / vitaminkészítmények, theobr. jód / a zsiradékot a szaporító illetve a duzzasztó anyaghoz keverjük és miután megszáritottuk, keverjük össze a hatóanyaggal. A zsiradékokat mindig víztelen aetherben oldva keverjük a porokhoz. A zsiradékok a porrészecskék összetapadását szolgálják, de mint simítószerek is felfoghatók. Ugyanis simítószereket is csak nagyon tapadó tablettáknál alkalmazunk. A legjobb simító vagy csusztató szer a talcum, amelyet mindig jól kiszáritva, vagy legtöbbször a már kiszáradt granulatumhoz adunk. Egy vagy két százalékot alkalmazunk. A simítószert a tablettagép formájához, az adagolótölcsér falához való tapadás meggátlására szolgál. Ha a tablettákat vízben tisztán kell feloldani, talcumot

vagy lycopodiumot természetesen nem használhatunk. A zsíradékokból is természetesen a legjobb és legtisztább anyagot kell alkalmaznunk oldott vagy emulgeált állapotban. Az acidum stearinicumot finom por alakban is alkalmazhatjuk, nem szabad azonban olyan anyag tablettázásához alkalmazni, amelynél a hatóanyagra kémiai-lag hat. / Pl. acid.acet.salic. /. Olyanhoz sem, amelyet hosszabb ideig szájon kell tartani, mert kellemetlen íze van. Használható az u.n. Lanett viasz / 50 C fok olvadáspontu palmitin, + ste-arinsav combinatio / is, amely alkalmas csusztató és sok eset-ben jó kötőanyagnak is bizonyul. A Lanett viasszal előállított tablettáknak eleinte gyengén avas szaguk van, de ez elillan, ha a tablettákat utólag szárítószekrényben szárítjuk. A zsírnemű anyagok szeszes vagy aetheres oldatát kis mennyiségben a már kész granulátumra permetezhetjük, nagy mennyiségben pedig az oldatot az anyaghoz keverjük.

A tablettamassza jó előkészítése főleg azért szükséges, hogy kellő nagyságu és gördülékeny szemecskéket kapjunk, mert csak ebben az esetben várhatunk gépünk-től egyenletes és pon-tos adagolást. A szemecskék nagysága fontos azért, mert minél ki-sebb a szemcse, annál kevésbé gördülékeny és így a töltőtölcsér-ből nehezen jön ki. Ha a szemcsék nagyok, változóbb a tértöltés tehát az adagolás is pontatlan lesz. Legmegfelelőbb nagyságu szem-cskéket a 4-es számú szita szolgáltat. A nedves granulálás abban áll, hogy a comprimálandó port valamilyen e célra szolgáló fo-lyadékkal annyira nedvesítsük át csppán, hogy ne válják tészta-szerűvé és a 4-es szitán átnyomható legyen. Előfordulhat az az eset is, hogy a masszát előbb tésztaszerűvé kell gyurmunk, de ezt a szitán való átnyomás előtt szétterítve annyira meg kell szári-tanunk, hogy a szitán átnyomható legyen. Az u.n. száraz granu-lálásnak vagy brikettezésnek az a lényege, hogy a száraz port nagy nyomás mellett u.n. briketté sajtoljuk, és ezt a brikettet szitán áttörve kapjuk a megfelelő szemcsészettségű sajtolásra kész granulátumot. Ennek főleg akkor van jelentősége, amikor a compri-malando anyag nedvességet nem tartalmaz, vagy amikor az önmagukban is



comprimálható chemicaliáknak kristályszemcséi nem egyenlő nagyságúak. A granulálást nemcsak a pontos adagolást segíti elő, hanem a tabletta összeállását is. A sikeres tablettázásnak még egy lényeges tényezője van, ez az, hogy a granulátum jól kiszáradt állapotban kerüljön sajtolás alá.

A simitószerrek a szemcsék összeállását gátolják míg a kötőszerek viszont a tabletták szétesését csökkentik. Ugyanis, amikor valamilyen tablettát vízbe dobunk, akkor a víz a sajtolság foka szerint a porusokba lassabban, vagy gyorsabban nyomul be, az oldható anyagokat feloldja, a tabletta így meglazul és szétesik. Ha duzzadó anyagot tartalmaz a tabletta, a duzzadó anyag vizet vesz fel, térfogata megnő és így szétrepeszti a tablettát. Ha nagyon keményre comprimáltuk a tablettát, kevés víz tud abba behatolni, ezért a tabletta lassan fog szétesni. Kötőszert éppen csak akkora mennyiségben alkalmazunk, amennyi elegendő a porrészek összeragasztására és elég mechanikai szilárdságot kölcsönöz a tablettának. Viszont ilyen esetben, a comprimálás fokát lehetőleg alacsonyan kell megszabni. Ilyen esetben megfelelő mennyiségű porlasztó, vagy könnyen duzzadó oldódó anyagokat kell tartalmaznia a tablettának. A kész száraz granulátumot a comprimálás előtt át kell szitálni hogy a finomabb porrészeket elkülönítsük, ezután ezt a porrást újra granulálhatjuk. Így nem lesz veszteségünk és a tabletták adagolása is egyenlő és pontos lesz.

A granulák szárítása történhetik szobahőfokon vagy szárítószekrényben. A tökéletes szárítás a körülményektől függően 12 - 24 óra alatt történik meg. Teljes befejezését az jelzi, hogy a szemcsés anyag ujjunkkal morzsolva teljesen száraz tapintású. Ekkor ezt újra átvisszük lehetőleg nyomás vagy törés nélkül a 4-es szitán és hozzáadva a csusztató vagy simitószert, nagy papírlapon porosztó kártyával összekeverjük. Ezután már csak a tabletta átlagsúlyának kiszámítása következik. Majd a tablettagópet e súlyra beállítva súlyra és nagyságra teljesen azonos nagyságú tablettákat kapunk, ha a gép nyomásszabályozóval is fel van

szerelve. Ha nincs akkor lehetőleg egyenletes nyomást kell alkalmaznunk, hogy a comprimaták nagysága egyforma legyen. Anyomás illetve a pontos adagolás beszabályozásánál feltétlenül figyelembe veendő a comprimaták vizsgálatánál leírt vízben való oldódási, illetve szétesési vizsgálatok. A leggondosabban elkészített comprimata csak akkor kifogástalan, és megfelelően elkészített gyógyszer, ha ép és tetszetős külalakja mellett az előírt vizsgálatoknak megfelel. Gyógyszerkönyvünk IV. kiadása tüzetesebb vizsgálatot nem ír elő. A vizsgálatot a VIII. Dán Gyógyszerkönyv szerint némi módosítással célszerű végezni.

Megkívánjuk tehát a jó comprimatától, hogy 37 C fokú vízben gyakori rázogató mellett 10 - 15 perc alatt széteső, a hatóanyag maximális eltérése 30 tablettát véve alapul 0.25 gr-ig $\pm 10\%$, 0.25 gr-tól 0.50 gr-ig $\pm 8\%$, 0.50 gr-on fölül $\pm 5\%$ -nál több ne legyen. Ezenkívül megkívánjuk még a Dán Gyógyszerkönyv előírásától függetlenül, hogy a comprimaták teljesen ép, simafelületű, száraz készítmények legyenek. Újnyomásra könnyen essenek szét, de 1 méter magasról szilárd alapra ejtve el ne törjenek. Fontos követelmény a tabletták eltarthatásánál, hogy lehetőség szerint jól záró üvegedényben tartsuk el, mert különösen a keményítő tartalmú tablettáknál a keményítő nedvességet vesz magába, szemcséi megduzzadnak és ha nem is esik szét a tabletta, idővel kemény és nehezen széteső készítményt kapunk.

Előttünk ismeretlen anyag feldolgozásakor a következő hibák szoktak előfordulni : 1./ Ha a massa elporlik, annak oka a kevés kötőanyagban van, / natriumhydrocarbonat, carbo pulvis, növényi porok /. 2./ A tabletta könnyen törik / chininsók, phenolphthalein, ac.phen.⁶carb./ kevés a zsírsítós és kötőanyag. 3./ A massa ragad /chininsók, nátriumsalicyl, calcium lactic. azophen, coff. citrat, coffeinsók/ oka a helytelenül vagy elégtelenül alkalmazott zsírsítós és kötőanyagok.

esetleg a massa helytelen kiszáritása / nedvesség maradt vissza, esetleg kristályvizét veszítette az anyag. Ez a chininsulfatnál gyakori hiba./ 4./ A comprimaták sérültek / phenolphthalein cacaoporról és cukorral granulálva, alkaloida anyagok tejcukorral, acidum diaethyl barb. / oka a kevés, vagy nem teljesen száraz csuszátóanyag, sok esetben a sérült nyomóbélyegző / főleg az alsók/ helytelen betétele. 5./ A tabletta a préselőből kivesve lemezesen szétválik / hexamethylen tetramin, amidazophen, barbamid / oka a túl nagy nyomás, vagy a kötőanyagok kevés mennyisége. Amidazophen esetében pedig az, hogy az anylomot a kiszáritott granulákhoz utólag adtuk hozzá. Az amidazophenhez ugyanis granulált állapotban nem szabad semmiféle poranyagot adnunk, ezt vele együtt kell granulálnunk. 6./ A comprimaták felülete ép, de rajtuk mindig egy helyen egy pontalakú sérülés látszik, oka a bélyegzők polírozása sérült. 7./ A comprimaták oldalán perem képződik, oka a bélyegző kopott és nem pontosan illik a matricába. 8./ A granulált anyag megszáritva színeződik, leggyakrabban megsárgul / amidazophen, acid. phenyl-chinolinum carbonicum., ~~esetleg~~ chininsulfat / oka a száritás magas /40 - 45°C/ történt a szobahőfok helyett. 9./ A comprimaták utólag színeződnek, sárgás barna színt öltenek / compr. theobr. jodati /, oka a jódsók jelenlétében töltőanyagként sacchar. lactis nem ajánlatos, főleg hiba nedves granulálást végezni. Legcélszerűbb vízmentes aetherben oldott stearinnaal zsírosítani és calcium oxydos exsiccatorban a masszát kiszáritani. Gondoskodnunk kell a légmentes tárolásról is. Az e célra használt üvegfiokákat vattával ellátott parafadugóval és ezt paraffinnal légmentesen zárjuk le. 10./ A comprimaták nem egyforma nagyságúak és súlyúak. Oka a helytelen granulálás / egyenlőtlen nagyságú granulák /, de oka lehet a préselő gép alsó bélyegzőjének akadása is, miáltal egyenlőtlen töltés áll be. Ezért fontos tablettakészítés közben a tabletták súlyának ellenőrzése.

Ezekután rátérek a tulajdonképeni feladatom megoldásának ismertetésére, az acid. acet. salicyl tablettává alakítása és a kész tabletták vizsgálata, valamint helyes tárolása.

AZ ACIDUM ACETYLO SALICYLICUM TABLETTA KÉSZÍTÉSE .

VIZSGÁLATA ÉS ELTARTÁSA

A legelső feladat^a feldolgozandó anyag physical és chemical tulajdonságainak megismerése. Háromféle anyagot használtam fel : u.m. a magyar Chinoin, a svájci Heyden, a német Hoechst gyár acysaljait és az eredeti Bayer aspirinnel is folytattam főleg összehasonlító vizsgálatokat. Legelőször is megállapítandók voltak a kiindulási anyagok physical jellemzői.

Erre nézve Gyógyszerkönyvünk a következőket mondja:

" Szintelen tűhalaku kristályokból, illetőleg lemezekből álló szagtalan, vagy alig észrevehetően ecetsav szagú fehér por, íze savanykás, víz kevéssé, szesz aether és chloroform bőségesen oldja. " Olvadáspontját Gyógyszerkönyvünk nem határoztatja meg.

Chemical vizsgálatát a következőképen végezteti:

/ azonosságra / " Vizes oldata savanyú, Ha az acid, acet. salicylicumnak nátronluggal készült 5 %-os oldatát néhány percig forralód, majd a lehűtött folyadékot kónsavval megsavanyítod, kristályos csapadék alakjában salicylsav válik ki, a folyadékon pedig ecetsav szaga érezhető. " / Tisztaságra a következőképen .

"Ha 0.1 gr acetyl salicylsavat 5 ccm hígított szeszben oldod és az oldatot 10 ccm vízzel hígítod, a folyadék 1 csepp ferrichlorid oldattól legfeljebb halványibolya színt öltön. / Szabad salicylsavra /. Rázogass 50 cgr acetyl salicylsavat 10 ccm vízzel és szűrd meg a folyadékot kis vatta pamacson, a maradék fele ne változzék meg egy csepp glycerines natriumsulfid oldattól, akkor sem, ha a folyadékot sósavval megsavanyítod, vagy~~án~~ ammoniával meglugosítod. / Az első három analytikai osztály főmeire /. A szűredék másik fele salétromsavval megsavanyítva néhány csepp baryumnitrat oldattól 5 percen belül ne változzék / sulfat /, pár csepp ezüstnitrat oldattól pedig legfeljebb csak alig homályosodjék meg / chlorid /. 0.1 gr-os próbája 1 ccm tömény kónsavban szintelenül oldódjon. / Szerves anyag szennyezés /.

Elégetve 0.1 % maradékot hagyjon. "

A vizsgálatok után a feldolgozásra kerülő anyagok a következőképen mutatták:

Készítmény	O. p.	sulfát	chlorid	szerv. anyag sz.	szabad salicylsav	fém.-szennyezés	maradék anyag
Chinoin	134°C	-	-	-	+	-	-
Hayden	135°C	-	-	-	+	-	-
Hoechst	135°C	-	-	-	+	-	-
Aspirin	136°C	-	-	-	+	-	-

Amint a táblázatunkból láthatjuk mindegyik készítmény megfelel a PH. H. IV. követelményeinek. A továbbiakban megállapítandó volt az egyes acidum acetylo salicylicumokban levő szabad salicylsav quantitative, hogy a későbbi vizsgálatok során a kiindulási anyaghoz, mintegy standard készítményhez hasonlíthassam a készítményekben levő szabad salicylsavat. Vagyis a bomlás mérhető legyen. E célból megoldást kellett találni a szabad salicylsav meghatározására.

Az össz-salicylsav meghatározása ^{Koppeschaar} ~~Gomper~~ által ajánlott bromozással keresztülvihető. Az acetyl salicylsavat ugyanis normáltized nátrónluggal főzve elszappanosítjuk és azután a salicylsavat bromometriásan mérjük. Következtetést vonhatunk le az így kapott eredményből az acetyl salicylsav bomlottsági fokára. Azonban megakartam mérni, az acetyl salicylsavban levő szabad salicylsavat is quantitative.

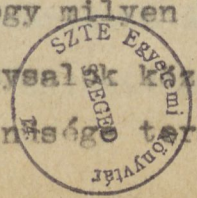
^{Koppeschaar} ~~Gomper~~ bromometriás eljárása itt is alkalmazható, de természetesen a luggal való hydrolysaltatás ennél elmarad. Az eljárás a következő. Bemérünk egy üveg dugós Erlenmayer lombikba 0.04 - 0.05 gr acysalt pontosan, 20 ccm vízben oldjuk és adunk hozzá 20 ccm normáltized káliumbromát oldatot. Kb. 0.5 - 1 gr. káliumbromidot és 5 ccm 4 x normál sósavat. 1. órai állás után az üveg dugót ovatosan kinyitva kb. 0.5 - 1 gr. jódkálit adunk hozzá és a kivált jódot 1/4 óra múlva normáltized nátriumthiosul-

fattal visszatitráljuk. Az elhasznált káliumbromát oldat mennyisége méri a salicylsavat. 1 ccm notrmáltized kálium bromát = 0.0030021 gr acysallal, illetve 0,002315 gr salicylsavval .

Sajnos ezzel az eljárással a szabad vagyis a tároláskor keletkezett salicylsavat nem sikerült teljes pontossággal megmérni. Ennek oka valószínűleg a bromozás közben felépő hydrolysis. Tiszta acysal titrálásakor kb. 6 % salicylsavat kaptam középértéket véve, mert minden titrálásnál más és más volt az eredmény 8 % -tól egészen 4 %-ig. Ezért ezt az eljárást - mint már mások is - használhatatlannak találva, arra gondoltam, ha tényleg a hydrolysis következtében nő meg a szabad salicylsav tartalom, akkor csökkenteni kellene a vízzel való érintkezés lehetőségét és megpróbálkoztam a titrálást úgy végrehajtani, hogy az acysalt valamely szerves oldószerben feloldva vessem alá a bromozásnak. Erre a célra a legjobban megfelel a chloroform. A módszer ugyanaz, mint az első eljárásnál, csak oldószerül használtam 10 ccm chloroformot. Tapasztalatom az volt, hogy még mindig elég magas százalékszámú tárolás közben keletkezett salicylsavat találtam, de viszont az eredmények az egyes gyárak gyártmányainak keretén ^{belül} már csak a második tizedesnél változóak, ami viszont kísérleti hibának is betudható. Az egyes gyárak készítményeiben a következő szabad salicylsava mennyiséget találtam :

Chinoïn	1.17	%
Hoechst	1.06	%
Heyden	1.07	%
Aspirin Bayer	0.96	%

Minden gyártmánynál legalább 5 ellenőrzést végeztem és ezeknek csak a második tizedesbeni eltérése vezetett arra, hogy ezeket az eredményeket mint ugyanannál a készítménynél állandó százalékszámokat elfogadjam. Ezeket felhasználva a későbbiek folyamán, standardoknak tekintem és ezekhez viszonyítva állapítom meg a tablettákban tárolás közben keletkezett szabad salicylsavat. Mint érdekesség tűnt fel, hogy milyen különbségek vannak az egyes gyárak által gyártott acysalok között az állandóság szempontjából. A hydrolysis valószínűsége természetesen



sen most is fennáll, de lényegesen kisebb mértékben, mint akkor, ha vizes oldattal bromozunk. Már a ferrichloridos próba is bizonyítja, hogy a tabletta készítéséhez felhasznált mindegyik gyártmányu acysal tartalmaz szabad vagy bomlott salicylsavat. Ezzel a változtatással mindenesetre sikerült elérnem, hogy a továbbiak folyamán az acysal comprimaták bomlását illetve a tárolás közben keletkezett szabad salicylsavat mérni tudom és egyuttal ezzel demonstrálhatom számokkal is a bomlás fokát és nem kellett csupán a ferrichloridos próbára támaszkodnom.

Miután az én céljaim számára megfelelő módot találtam, mellyel sikerült megmérni a tiszta acysalban levő salicylsavat, a továbbiak folyamán az volt bebizonyítandó, hogy ez a százalékszám, mely valószínűleg a bomlott salicylsav és a hydrolysisakor keletkezett salicylsavnak - mintegy állandosult factornak - az összege, nem lesz-e ennek az utóbbi tényezőnek a függvénye. Mert feltehető volt, hogy comprimalás közben az acysal bomlékonysága megnőtt. Ezért a tiszta acysalból duzzasztóanyag nélkül nagyobb és kisebb nyomással comprimatákat készítettem, azokat azonnal a készítés után bromoztam, az eredeti kristályos acysallal megegyező salicylsav tartalmat kaptam. Vagyis azt tapasztaltam, hogy a comprimalás maga nem okozott változást ebben az esetben, illetve az acysal bomlékonyságát a comprimalás nem növeli. Éppen ebből a vizsgálatból kifolyólag határoztam el, hogy az elkészített comprimaták tárolásánál az eredeti anyagból is fogok bizonyos mennyiséget ugyanolyan körülmények között elhelyezni, mint amilyen körülmények mellett a comprimatákat tároltam. A fentiek azt látszanak bizonyítani, hogy a comprimalás maga nem növeli az acysal bomlékonyságát, a ferrichloridos próba pedig azt bizonyítja, hogy tárolás közben a comprimaták szabad salicylsav tartalma nő meg, nem pedig bomlékonyságuk fokozódik. Ugyanis a ferrichloridos színreactio intenzitása a salicylsav mennyiségének növekedésével együtt emelkedik. Ugyanis az egyforma körülmények között elhelyezett acysal comprimata és kristályos acysalból egyenlő mennyiséget véve a ferrichloridos próbához

egyenlő mennyiségű aether és vizet használva a kirázáshoz, ugyanolyan színeződést kaptam.

Miután az acysal tabletták vizsgálata az előbb ismertetett módon lehetővé vált, hozzáfogtam azoknak elkészítéséhez. Feladatomban az volt, hogy megállapítsam, milyen készítési mód mellett kapjuk a legtartósabb, legjobban raktározható és a gyomorban leggyorsabban széteső tablettákat. Vizsgálandó volt, hogy melyik kristályforma a legjobb a granulálás nélkül készülő comprimatákhoz, továbbá, hogy a tabletták szétesését mennyiben gátolja a nagyobb nyomás alkalmazása, mely eltartási mód a legmegfelelőbb hosszabb elraktározás esetén, végül vizsgálandó volt a tabletták szétesése a készítés után azonnal és hosszabb raktározás után.

A comprimatákat a Chinoïn, a Heyden, és a Hoechst gyárak acetyl salicylsavjaiból készítettem még pedig négy előírat alapján. Ezek közül kettő száraz granulálással, kettő pedig nedves granulálással készült. Az egyik az egyik a Szegedi Egyetemi Gyógyszertár, a másik a Budapesti Egyetemi Gyógyszertár előírata alapján készült. A nedves granulálással készülő comprimaták egyik előírata Arends-től származik a másik pedig egy közkezen forgó előírat alapján készült.

Az u.n. száraz granulálással készülő comprimaták előírata a következő.

Szegedi előírat :

Rp.
acid.acet. salicyl.
gta 1000.0
amyl. tritici
gta 160.0
talcum
gta 40.0

Budapesti előírat :

Rp.
acid. acet. salicyl.
gta 1000.0
amyl. Solenix
gta 100.0
talcum
gta 10.0

A két előírat más más keményítőfajtát használ, még pedig a szegedi előírat több buzakeményítőt, mint a másikhoz előírt burgonyakeményítő és négyszeres mennyiségű talcumot. Vagyis a szegedi több simító és duzzasztószert, egyrészt a comprimalandó anyagnak a gépen beragadás nélkül való gyors átvitelét elősegítse

másrészt, hogy a kész comprimatak gyomorban való gyors szótesését biztosítsa. A készitési mód mindkét előírat szerint azonos. Elpáritás nélkül a kristályos acysalhoz adjuk a keményítő és talcum keverékét és lehetőség szerint tökéletesen összekeverjük. Nagyon fontos követelmény, hogy a keményítő nedvességmentes legyen, mert az acysal víz hatására ecetsavra és salicylsavra bomlik, az ecetsav elpárolog és tablettáink szabad salicylsavtartalma megnagyobbodva bevételkor kellemetlen gyomorpanaszokat okoz. Ezért a készítés előtt a keményítőt, mely saját séjének súlyának 15 - 20 %-át is képes nedvesség formájában felvenni, több napon át mészfőzeten tartva állandó súlyig szárítottam és ezt a mostmár száraz keményítőt használtam fel a comprimatak készítéséhez.

A gép, amellyel a comprimatak készültek, automatikus adagolóval és nyomásszabályozóval ellátott villamos transmissióval dolgozott. A nyomásszabályozó használatával lehetővé vált annak a keresztművitele, hogy nagyobb és kisebb nyomás mellett készült tablettáknak nemcsak a raktározási szilárdságát növelhettem meg, hanem az is, hogy a nagyobb nyomás alkalmazása mellett hogyan van biztosítva a comprimata szótesése.

Az egyes tabletták átlagsúlyának beállítása után a folytatólagos comprimálásnál a tabletták a gépből beragadás nélkül estek ki és a Heyden és Hoechst gyár acysaljaiból készült comprimatak 22 atm. nyomásnál már elérték a kellő mechanikai szilárdságot, míg a Chinoin gyár acysalja ezt csak 24 atm. nyomásnál kapta meg. Az elkészült tabletták tompa fehér fényűek, széleiken épek, nem töredezők voltak és 1 méter magasról leejtve is épek maradtak. A nagyobb nyomással készült tablettákat 32 atm. nyomásnak vetettem alá. Az így kapott tabletták fényes fehér színűek, az ujjak között nehezen törhetőek voltak, különben külsejükben magukon viselték a jó comprimata minden jelét.

A tabletták szótesésének vizsgálata .

Az elkészült comprimatakat azonnal megvizsgáltam, hogy mivel a külső követelményeknek, u.m. a mechanikai szilárdság és épszélűség, valamint a simaság critériumát ki-

elégítették, a szétesésük mennyi idő alatt következik be. A fentebb említett módon készült tablettáknál a szétesés idejéről tulajdonképpen nem is lehet beszélni, mert szobahőmérsékletű vízbe dobva is azonnal szétesnek, 37 C fokú vízben abban a pillanatban, amikor a tabletták vízbe ér, mintha szétlökne valami rugó azonnal szétvetődik, úgy a kisebb, mint a nagyobb nyomással készült tabletták.

A tabletták szabad salicylsav tartalmának vizsgálata.

A szabad, illetve bomlott salicylsav tartalmát is azonnal a comprimalás befejezése után megállapítottam, még a tabletták elkészítése előtt meggyőződtem arról, hogy a comprimaták készítéséhez felhasznált keményítő és talcum keverékének van-e jodbrom száma. E célból talcum és keményítő keverékét ugyanúgy bromozásnak vetettem alá, mint az acysalt, hiszen a későbbiek folyamán együtt kell mérnünk őket. 0.1 gr keményítő talcum keverékét titráltam és a bemért 10 ccm normáltized káliumbromat oldat b titrálásához 10 ccm normáltized nátriumthiosulfat oldat fogyott el. Valószínűnek látszik tehát, hogy ez a keverék a bromozás menetét nem zavarja. Viszont biztosra vehető volt, hogy a tabletták szabad salicylsav tartalma is esni fog, hiszen a szegedi előiratban cca 20 % , míg a budapestiben cca 11 % van ebből a keverékből. De ezt a hibát könnyen kiküszöbölhetjük akkor, ha egyszerű hármasszabály segítségével kiszámítjuk a bemért comprimata porban levő tiszta acysal mennyiségét, hiszen a keverés arányát pontosan ismerjük. A táblázatokban csak a comprimata tiszta acysaljában levő szabad, illetve bomlott salicylsav mennyiségét tüntetem föl. Erre főleg azért van szükség, hogy éppen a tablettasúlyok különbözősége miatti esetleges tévedéseket elkerülhessem.

A tabletták eltartása .

A következő feladat az volt, hogy a különböző gyáraknak kisebb és nagyobb nyomással készült comprimatait abból a szempontból is vizsgálat alá vegyem, hogy hosszabb ideig-

tartó és különböző körülmények között történő raktározás esetében szabad illetve bomlott salicylsav tartalmuk megnő-e, megfelelnek-e hosszabb állás után is a gyors szótesés követelményeinek, megfelelő-e a kapott mechanikai tartósságuk, hosszú raktározás esetében is, és hogy melyik eltartási módon tudjuk legtovább változatlan jóságban bomlás nélkül megőrizni tablettáinkat.

E célból a comprimátákat papírdobozban szobahőmérsékleten való eltartásra, üvegfiolákban leparaffinozva és papírdobozban mész fölött szárítószekrényben helyeztem el. A vizsgálatokat három havonként végeztem 1 esztendő leforgása alatt. Az egyes táblázatok az eltartás mikéntjét viselik főcímnek. A táblázatban szereplő számok az acysalban található bomlott salicylsav százalékszámát tüntetik fel. Rövidítések : Ch = Chinoin, H_I = Heyden, H_{II} = Hoechst.

M¹ lesz fölött eltartott comprimáták

A vizsgálat ideje.		A szegedi Egyetemi Gyógyszertár előírata						A bpesti Egyetemi Gyógyszertár előírata					
		kisebb nyomás			nagyobb nyomás			kisebb nyomás			nagyobb nyomás		
1 év	bó	Ch.	H _I	H _{II}	Ch.	H _I	H _{II}	Ch.	H _I	H _{II}	Ch.	H _I	H _{II}
		per tbl.	per tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.
comprimálás előlt		117	107	106	117	107	106	117	107	106	117	107	106
1939	X.	117	107	106	117	107	106	117	107	106	117	107	106
1940	I.	117	107	106	117	107	106	117	107	106	117	107	106
- " -	II.	117	107	106	117	107	106	117	107	106	117	107	106
- " -	VII.	117	107	106	117	107	106	117	107	106	117	107	106
- " -	X.	117	107	106	117	107	106	117	107	106	117	107	106

aspirin

Szoba hőfokon papírdobozban eltarított comprimáták

A vizsgáló- latok ideje		A szegedi Egyetemi Gyógyszertár előírata						A bpesti Egyetemi Gyógyszertár előírata					
		kisebb nyomás			nagyobb nyomás			kisebb nyomás			nagyobb nyomás		
év	hó	Ch.	H _{I.}	H _{II.}	aspirin	Ch.	H _{I.}	H _{II.}	aspirin	Ch.	H _{I.}	H _{II.}	aspirin
		por tbl.	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por	tbl. por
comprimálás előírása		1,17	1,07	1,06	0,96	1,17	1,07	1,06	0,96	1,17	1,07	1,06	0,96
1939	X.	1,17	1,07	1,06	0,96	1,17	1,07	1,06	0,96	1,17	1,07	1,06	0,96
1940	I.	1,19	1,09	1,07	0,97	1,19	1,09	1,07	0,97	1,19	1,09	1,07	0,97
"	IV.	1,21	1,11	1,10	0,97	1,21	1,11	1,10	0,97	1,21	1,11	1,10	0,97
"	VII.	1,24	1,14	1,14	0,99	1,24	1,14	1,14	0,99	1,24	1,14	1,14	0,99
"	X.	1,31	1,20	1,17	1,01	1,30	1,19	1,17	1,01	1,30	1,20	1,18	1,01

Laparaffinozott üvegphiolokban eltartott comprimáták

A vizsgálat ideje	A szegedi Egyetemi Gyógyszertár előírata						A bpesti Egyetemi Gyógyszertár előírata					
	kisebb nyomás			nagyobb nyomás			kisebb nyomás			nagyobb nyomás		
év	Ch.	Hf. I.	Hf. II.	Ch.	Hf. I.	Hf. II.	Ch.	Hf. I.	Hf. II.	Ch.	Hf. I.	Hf. II.
	por	tbl.	por	tbl.	por	tbl.	por	tbl.	por	tbl.	por	tbl.
1939	1,17		1,07	1,06	1,07	1,06	1,17		1,07	1,17	1,07	1,06
1940	1,17	1,17	1,07	1,06	1,07	1,06	1,17	1,17	1,07	1,17	1,07	1,06
---	1,17	1,17	1,07	1,06	1,07	1,06	1,17	1,17	1,07	1,17	1,07	1,06
---	1,18	1,17	1,08	1,07	1,07	1,06	1,17	1,17	1,07	1,17	1,07	1,06
---	1,18	1,18	1,08	1,07	1,08	1,07	1,17	1,18	1,08	1,18	1,08	1,07
---	1,18	1,18	1,08	1,07	1,08	1,07	1,18	1,18	1,08	1,18	1,08	1,07

...ből a következőket olvashatjuk le. A tabletták szabad salicylsav tartalmát nem befolyásolja az alkalmazott nyomás nagysága, hanem csak az eltartás mikéntje. Ugyanis nemcsak a szobahőmérsékleten papírdobozban eltartott acysal comprimata szabad salicylsav tartalma nőtt meg, hanem az ugyanilyen módon eltartott acysal pulvisé is. A leparaffinozott fiolában levő acysal tabletták szabad salicylsav tartalmának és az ugyanott eltartott acysal pulvis salicylsav tartalmának igen csekély megnövekedése is arra figyelmeztet, hogy nagyobb készleteinket, akár az acysalból, vagy a kész comprimátákból lehetőség szerint leparaffinozott nagyobb üvegben, vagy mész fölött tartsuk el, hogy készítményeink tartósságát így is fokozzuk. Az acysallal egyenlő körülmények között eltartott aspirin Bayer szabad salicylsav tartalma szintén megnőtt. A készítmények raktározás alatt legtartósabbnak bizonyultak akkor, ha mész fölött tartottuk el őket.

Nedves uton granulálással készült comprimáták.

A nedves uton granulálással készült comprimátákat a következő előírások szerint készítettem :

Arends előírata :

Régi gyógyszerügyi előírat :

Rp.		Rp.	
acid. acet. salicyl.		acid. acet. salicyl.	
	grta 1000.0		grta. 1000.0
amyl. maranthae		amyl. tritici	
amyl. orysae			grta. 100.0
	grta 100.0	stearin	" 15.0
		aqu. dest.	" 200.0
		spir. comc.	" 100.0
		gelatin	" 50.0

Az első készítés módja a következő: A massa 90 4-os szesszel az acysal és a keményítő lehető tökéletes összekeverése után átnedvesítendő, enyhe melegen szárítva nagyobb és kisebb nyomással sajtoltam.

A másodiknál a jól elporított acysalhoz adtam az amylumot, jól összekvertem, majd a gelatin és víz keverékét langyosan, és végül a szeszben oldott stearint. A 4-es szitán granulálva szárítószekrénybe téve jól kiszáritottam és 5 nap múlva sajtoltam nagyobb és kisebb nyomással.

Az Arends-féle előírat szerint a 60 cgr-os tablettákban volt 50 cgr acysal, míg a másiknál 58 cgr tartalmazott ugyanennyit.

A comprimatak sajtolását a már előbb említett gépen végeztem. Mindkét massa kitűnően alkalmas a comprálás-ra. Itt is 22 atm. nyomással sikerült mechanikailag már tartós és az előírt követelményeknek megfelelő tablettákat nyerni, mindhárom gyár készítményeinél. Külalakjukra nézve a szeszszel granulált tabletták gyönyörű sima, fényesfehér színűek, ópszálú-ek voltak, a gelatinnal granulált tabletták matt szürkésfehér színűek széleiken nem töredezőek voltak. Vizbe dobva a tabletták azonnal szétesnek. A 32 atm. nyomással készült tabletták közül a gelatinosak csak 2-3 másodperc múlva esnek szét. A tabletták szabad salicylsav tartalmát megvizsgálva a már előbb említett módon raktároztam el. A legszembetűnőbb az volt, hogy a gelatinnal készült comprimatak mindegyikének szabad salicylsavtartalma jelentősen megnőtt a granulálás alatt, míg szeszszel granuláltaké csak kis mértékben emelkedett.

A nedves uton granulálással készült tabletták szétesése a comprálás után azonnal és raktározás után.

A gelatin stearinnal készült acysal comprimata hosszabb állás után teljesen használhatatlanná válik, mert a tabletták szétesése igen lassu lesz, olyannyira, hogy néha csak órák múlva következik be. Ugyanekkor szabad salicylsav tartalmuk is igen magas lesz. Ezek után érthető az acysal comprimatak ellen régebben felhozott sok panasz, amellyel szemben az aspirin tabletták kiválóságát mindig kihangsúlyozták, hiszen még pár évvel ezelőtt is az acysal comprimatak igen nagyrésze készült gelatin stearin keverékkel, míg a száraz uton készült aspirin tabletták hosszú raktározás után is gyorsan szétesve, bomlatlanul érve a gyomorba nemcsak, hogy gyorsan^{bb}, de biztosabb hatásuk is voltak. Ez az előnye ma már nincs meg az aspirin tablettáknak, hiszen a szárazon elkészített acysal comprimatak nemcsak, hogy teljesen egyenrangúak a Bayer készítménnyel, hanem e mellett még jóval olcsóbbak is.

A nedves uton készült acysal tabletták szétesése állás után.

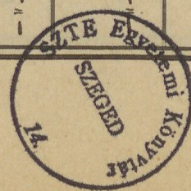
IV.

Vizsg. ideje		Chinoin				Heyden				Hoechst			
év	hó	szesszel granul.		gelatin. granul.		szesszel granul.		gelatin. granul.		szesszel granul.		gelatin. granul.	
		nagy ny.	kis ny.	nagy ny.	kis ny.	nagy ny.	kis ny.	nagy ny.	kis ny.	nagy ny.	kis ny.	nagy ny.	kis ny.
1939	X.	rögtön	rögtön	3 mp.	rögtön	rögtön	rögtön	2 mp.	rögtön	rögtön	rögtön	2-3 mp.	rögtön
1940	I.	-"-	-"-	10 p.	5 p.	-"-	-"-	10 p.	6 p.	-"-	-"-	8 p.	5 p.
-"-	IV.	-"-	-"-	25 p.	20 p.	-"-	-"-	25 p.	20 p.	-"-	-"-	1/2 óra	20 p.
-"-	VI.	-"-	-"-	45 p.	35 p.	-"-	-"-	3/4 óra	40 p.	-"-	-"-	1 óra	40 p.
-"-	X.	-"-	-"-	2 óra	1 1/2 óra	-"-	-"-	2 óra	1 1/2 óra	-"-	-"-	2 óra	1 óra 20 p.

V.

Papírdobozban tartott comprimáták

Vizsg. ideje	Gelatin - stearin. granul.						Szesszel granul.					
	nagy nyomás			kis nyomás			nagy nyomás			kis nyomás		
	Ch.	Hf _I	Hf _{II}	Ch.	Hf _I	Hf _{II}	Ch.	Hf _I	Hf _{II}	Ch.	Hf _I	Hf _{II}
év hó												
granulálás után												
1939	1,35	1,21	1,22	1,35	1,21	1,21	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
	1,35	1,21	1,22	1,35	1,21	1,21	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
1940	1,39	1,24	1,25	1,38	1,24	1,24	1,25	1,13	1,12	1,25	1,13	1,12
	1,43	1,29	1,29	1,42	1,29	1,28	1,28	1,16	1,13	1,28	1,16	1,14
	1,46	1,34	1,34	1,46	1,33	1,34	1,30	1,19	1,16	1,30	1,19	1,16
	1,51	1,38	1,38	1,50	1,38	1,38	1,32	1,21	1,20	1,32	1,21	1,20



Mész fölött tartott comprinaták

Vizsg. ideje	Gelatin-stearin granul.						Szesszel granul.					
	nagy nyomás			kis nyomás			nagy nyomás			kis nyomás		
év hó	Ch.	H _I .	H _{II} .	Ch.	H _I .	H _{II} .	Ch.	H _I .	H _{II} .	Ch.	H _I .	H _{II} .
granulálás után	1,35	1,21	1,22	1,35	1,21	1,21	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
1939 X.	1,35	1,21	1,22	1,35	1,21	1,21	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
1940 I.	1,36	1,22	1,24	1,36	1,22	1,23	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
— II.	1,38	1,23	1,25	1,37	1,24	1,24	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
— III.	1,39	1,24	1,26	1,39	1,25	1,25	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08
— IV.	1,40	1,26	1,26	1,41	1,26	1,27	1,20	1,09	1,08	1,20	1,09	1,08

- 28. -

paraffinot üvegpióákban tartott kombináták

[illegible]

A szesszel granulált tabletták szabad salicylsav tartalma is magasabb, mint a szárazon készítettéké, valószínűleg itt is a szesszel együtt viz bekerült viz hatása érvényesült. Hiszen enneél a készítménynél is a granulálás és szárítás ideje alatt nőtt csekély mértékben a szabad salicylsav tartalom, míg eltartás közben csak a papírdobozban levegőn el- tartott készítmény és a leparaffinozott- emelkedett ugyancsak kis mértékben, megközelítőleg úgy, mint a szárazkészítménynéknél. A gelatinos tabletták magas salicylsav tartalma, amely, szintén a granulálás ideje alatt nőtt meg és az a körülmény, hogy a comprimáták szétesése hosszabb állás után, különösen magasabb nyomás alkalmazása esetében az előírt követelményeknek nem felel meg, továbbá az, hogy a gelatinos tabletták szabad salicylsav tartalma még elraktározás közben is állandóan emelkedik - ami a stearinsavtól van - indokoltá teszik azt a megállapítást, hogy az acysal comprimáták készítésénél nemcsak a nedves úton való granulálást, de különösen a gelatinnak és stearinnak alkalmazását a leghatározottabban kerülnünk kell. A táblázatok összehasonlítása után a következő eredményeket szögezhetjük le.

Külsőre legszebb tablettákat a szesszel való granulálás útján nyerhetünk, azután a száraz sajtolással és végül a gelatinos tabletták következnek. A tabletták jóságának elbírálásánál mindenesetre ez a legkevésbé fontos követelmény.

A legtartósabb, a raktározást jól bíró, vízben azonnal széteső tabletták, a száraz eljárással készültek, akár a szegedi, akár a budapesti Egyetemi Gyógyszertár előírata alapján. A legjobb eltartási mód a mészfölött való / szárítószekrényben / elraktározás. Teljességgel kerülnünk kell az acysal comprimata készítésénél a nedves úton való granulálást, gelatinnak és stearinnak alkalmazását. Nagyon fontos, hogy a készítéshez felhasznált keményítőt tökéletesen kiszáritsuk, egyrészt, mert a nedvesség hatására az acetyl salicylsav elbomlik, másrészt pedig a keményítő csak így tudja kifejteni bevétel alkalmával

erős duzzadókéességét és ezzel a tabletták szétesésének gyorsaságát-

A nagyobb nyomás alkalmazása az acysal comprimáták szétesését csak a gelatinnal készületeknél gátolja, illetve lassítja, míg a többire jóformán semmiféle ellenhatást nem gyakorol. Viszont alkalmazása teljesen felesleges, mert kisebb nyomással is tartós és kellő mechanikai szilárdságú tablettákat kaptam és a nagy nyomás alkalmazása a gépet túlságosan igénybeveszi és annak élettartamát rövidíti meg. A Heyden és Hoechst gyárak kristályformái előnyösebben alkalmazhatók sajtolásra, amennyiben a Chinoin és Bayer aspirinnel szemben már 22 atm. nyomással is tökéletes tablettákat adnak, míg az utóbbi kettőből csak 24--25 atm. nyomással sikerül tablettát sajtolni.

Az acysal comprimata szétesését elősegítő keményítőfajták mindegyike tökéletesen megfelel a célra, úgyhogy különbséget köztük nem tehetünk. Az amylum solaninak előnyt a többivel szemben kizárólag olcsóbb volta ad.

.....

Munkám befejeztével hálás köszöntetet mondok Dr. Dávid Lajos e. or. rk. tanár urnak, a Gyógyszerészeti Intézet és Egyetemi Gyógyszertár igazgatójának azért, hogy értékes szaktanácsaival és szerető támogatásával állandóan segítségemre volt munkám elvégzésében.

Kedves kötelességemnek teszek eleget, amikor Dr. Novák István urnak, a Gyógyszerészeti Intézet és Egyetemi Gyógyszertár fővegyészének köszönetet mondok jóindulatu és szakszerű támogatásáért.

A dolgozat készítéséhez felhasznált forrásmunkák.

Magyar Gyógyszerkönyv VI. kiadása .

Dán Gyógyszerkönyv VIII. kiadása .

Finn Gyógyszerkönyv legutolsó kiadása.

Német Gyógyszerkönyv legújabb kiadása.

Dr. Dávid Lajos Gyógyszerészet III. kötet .

Weichherz-Schröder: Fabrikationsmethoden für galenischen
Arzneimittel und Arzneiformen.

Georg Arends: Di Tablettenfabrikation und ihre Maschinellen.

Dr. Némethi Imre: A tabletták előállítása.

Gyógyszerésztudományi Társaság: Értesítőknek különböző évfolya-
mai.

Pharm. Zentralhalle 1925.

Apothekerzeitung 1928.

Süddeutsche Apothekerzeitung 1930.

Dr. Rudolf Rapp: Wissenschaftliche Pharmacie in Rezepten
und Defekten 1929.

Pharm. Acta Helvetica különböző évfolyamai.

Dr. Vondrasek: Manualis.

